

Хлорирование каликс[4]аренов

Иванова Е.А., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, ул. Мира, 19, Екатеринбург. Тел: 8343 375 4818. E-mail: kate1809@mail.ru

Работа посвящена разработке технологии хлорирования каликсаренов и отработке методик их получения, для исследования биологической активности полученных соединений. Были разработаны удобные новые не описанные в литературе способы получения хлорзамещенных каликсаренов использованием хлористого сульфурила и гипохлорита натрия.

Введение

пара-Галогензамещенные каликсарены – перспективные синтоны [1-3] для функционализации: по верхнему ободу в реакциях Соногашира, Сузуки, Хека, Негиши. В основном в литературе описаны методы йодирования [3] и бромирования [1] каликсаренов в пара-положение бензольного кольца. При этом реакции протекают длительное время и требуют достаточно дорогих реагентов или катализаторов. Гораздо меньше описаны в литературе пара-хлорпроизводные каликсарена, в основном их получают многостадийным синтезом из хлорфенола. Имеются только два примера хлорирования [4,5] непосредственно самого каликсарена хлорсукцинимидом или соляной кислотой, но эти реакции проходят с низким выходом.

Кроме того, хлоркаликсарен, замещенный по нижнему ободу остатком уксусной кислоты, является циклическим олигомером феноксиуксусной кислоты, хлорпроизводные которой известны как гербициды и регуляторы роста растений, т. е. хлорпроизводные каликсаренов обладают потенциальной биологической активностью.

Целью нашей работы явилась разработка новых методов синтеза и отработка методик

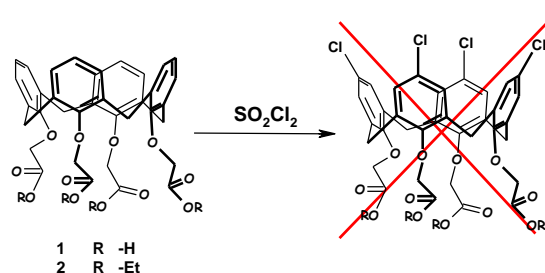
получения хлорзамещенных производных каликс[4]аренов, для последующего исследования реакционной способности и биологической активности.

Результаты и обсуждение

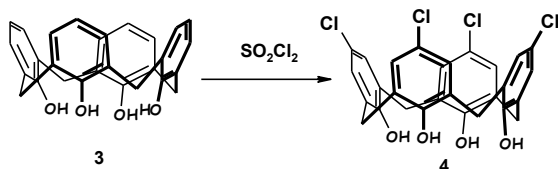
Для хлорирования каликсаренов нами был применен хлористый сульфурил. Однако при использовании в качестве исходного вещества детретбутированного каликс[4]арена, замещенного по нижнему ободу остатками хлоруксусной кислоты **1** и эфира **2**, было показано, что образуется неразделимая смесь продуктов.

Вероятно, в данном случае может протекать хлорирование в пара- и мета положения фенольных колец.

В отличие от соединений **1**, **2** неалкилированный по нижнему ободу



каликсарен **3** хлорируется с хорошим выходом (до 95%) с образованием хлоркаликсарена **4**.



Строение полученного соединения было подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии.

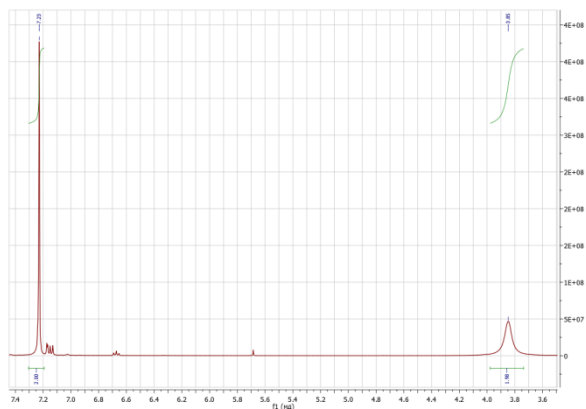


Рис.1. Спектр ЯМР ^1H п-хлоркаликсарена **4** в DMSO-D_6

В спектре ЯМР ^1H (рис. 1) наблюдается синглет при 7,23 м.д., который соответствует сигналу ароматических протонов, и уширенный синглет в области 3,8 м.д., характерный для мостиковых протонов CH_2 групп. В масс-спектре соотношение пиков $M+2$, $M+4$, $M+6$ свидетельствует о наличии четырех атомов хлора в молекуле.

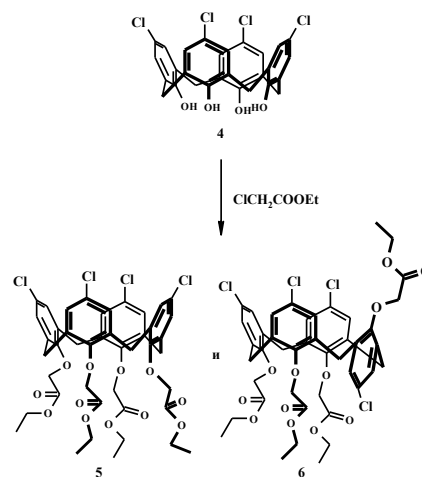
Интенсивность молекулярного пика в масс-спектре соединения **4**:

m/z	%	лит. данные, %
560 (M)	100	100
562 (M+2)	133	131
564 (M+4)	67,5	63,9
566 (M+6)	15,5	14,0

Таким образом, нами было показано, что метод хлорирования хлористым сульфуром не пригоден для получения хлорпроизводных каликсаренов, алкилированных по нижнему ободу остатками уксусной кислоты или ее эфира. Однако

реакция с незамещенным каликсареном протекает в легких условиях и с хорошим выходом. Поэтому нами были исследованы реакции модификации *p*-хлоркаликсарена **4** по нижнему ободу.

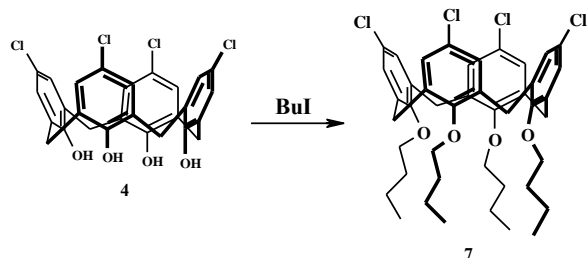
При проведении алкилирования этилхлорацетатом с использованием в качестве темплата и основания карбоната натрия, было неожиданно обнаружено, что данная реакция приводит к образованию неразделимой смеси конформеров **5** (конформация конус) и **6** (конформация частичный конус), что было установлено на основании спектра ЯМР ^1H .



В спектре ЯМР ^1H наблюдали несколько групп сигналов в областях ароматических, мостиковых и протонов заместителей по нижнему ободу, что доказывает наличие изомерных структур. Если сигналы протонов каликсарена в конформации конус для всех четырех фенольных колец являются одинаковыми, то для конформации частичный конус наблюдается три набора сигналов. Например, в области ароматических протонов присутствует двухпротонные синглет при 7,53 м.д., синглет при 7,07 м.д. и четырехпротонный дублет при 7,13 м.д. Соответственное разделение можно наблюдать и на остальных участках спектра. Таким образом, нами показано, что при алкилировании *p*-хлоркаликсарена в стандартных условиях

получается смесь конформеров. По-видимому, это связано с тем, что атом хлора в пара-положении также может участвовать в координации с катионом натрия.

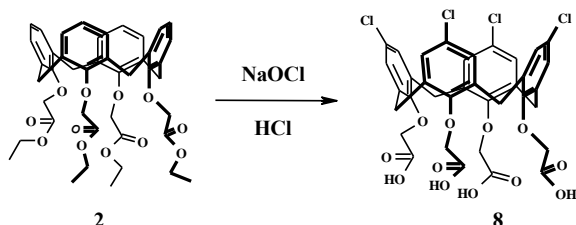
В отличие от реакции с этилхлорацетатом, алкилирование йодистым бутилом в аналогичных условиях приводит к одному продукту **7**.



Реакция идет с образованием тетразамещенного продукта в конформации конус, с хорошим выходом. Строение соединения было подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии.

Следующим этапом мы использовали в качестве хлорирующего агента - раствор гипохлорита натрия.

Данную методику применили для хлорирования каликсарена **2**, замещенного по нижнему ободу этилхлорацетатом. Было установлено, что при проведении реакции протекает также омыление сложноэфирных групп под действием гидроксида натрия, выделяющегося в ходе реакции. Таким образом, реакция хлорирования приводит к образованию хлорированной тетракислоты **8**.



На спектре ЯМР ^1H мы наблюдали исчезновение сигналов этоксигрупп, регистрировали сигналы ароматических протонов, которые регистрируются в виде синглета, а также изменение химических

сдвигов остальных сигналов, что может свидетельствовать о замещении одного ароматического протона в каждом кольце на атом хлора. Кроме того мы наблюдали появление сигнала карбоксильного протона, что подтверждает протекание реакции гидролиза.

Также нами было установлено, что при взаимодействии гипохлорита натрия с незамещенным каликсареном **3** получается неразделимая смесь продуктов. По-видимому, в данном случае протекает частичное замещение хлора на гидроксид анион.

Кроме того, следует отметить, что полученная кислота **8** является циклическим олигомером феноксиуксусной кислоты, хлорпроизводные которой известны как гербициды и регуляторы роста растений, то есть обладает потенциальной биологической активностью.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре «Bruker» (400 МГц для ^1H) в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт - ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре серии MicrOTOF-Q II фирмы Bruker Daltonics. Контроль за ходом реакций и чистой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» в системах хлороформ, хлористый метилен-этанол 15:1; 2:1.

Каликс[4]арен (**3**)

К раствору 22,1 г (34,2 ммоль) п-трет-бутилкаликс[4]арена в 100 мл толуола добавляют 24,9 г (187 ммоль) безводного хлорида алюминия и 12,8 г (136 ммоль) фенола.

Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем полученную смесь подкисляют 50 мл

0,2 н соляной кислоты. Затем добавляют 50 мл хлороформа и дистиллированную воду (3*100мл). Органический слой отделяют, упаривают, кристаллизуют из этанола, отфильтровывают, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое белое вещество. Выход 8,88 г (61,5%). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 10.20 (4H, с, 4*OH), 7.05 (8H, д, J = 7.6, 2*4ArH), 6.72 (4H, т, J = 7.6, 1*4ArH), 4.26 (4H, с, 1*4ArCH₂), 3.54 (4H, с, 1*4ArCH₂).

25,26,27,28-тетра(этоксикарбонилметокси)каликс[4]арен (2)

К суспензии 4,15 г (9,8 ммоль) каликс[4]арена 5 в сухом ацетонитриле добавляют 8,1 г (58,5 ммоль) карбоната калия. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестают выделяться, добавляют 6,5 мл (58,5 ммоль) этилхлорацетата и 9,7 г (58,5 ммоль) йодида натрия. Смесь перемешивают при температуре кипения 24 часа. Неорганику отфильтровывают. Фильтрат упаривают. Кристаллизуют из этанола, охлаждают, отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество светло-желтого цвета.

Выход 4,75 г (63%). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.64 (12H, м, 3*4ArH), 4.88 (4H, д, J=13.7, 1*4ArCH₂), 4.73 (8H, с, 4ArOCH₂-), 4.21 (8H, к, J=7.1, 4-OCH₂CH₃), 3.24 (4H, д, J=13.7, 1*4ArCH₂), 1.29 (12H, т, J=7.1, 4-OCH₂CH₃).

5,11,17,23-тетра(хлор)каликс[4]арен (4)

К раствору 1,26 г (2,9 ммоль) каликс[4]арена 5 в сухом хлористом метиле добавляют 1,2 мл (14,8 ммоль) хлористого сульфурла. Смесь перемешивают при температуре кипения 24 часа. Раствор упаривают. Кристаллизуют из этанола, отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество кремового цвета.

Выход 1,50 г (90%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.19 (8H, с, 2*4ArH), 3.85 (8H, с, 4ArCH₂). M/z: 560 (M, 100%), 562 (M+2; 133%), 564 (M+4, 67,5%), 566 (M+6; 15,5%).

5,11,17,23-тетра(хлор)(бутокси)каликс[4]арен (7)

К суспензии 1,145 г (2,0 ммоль) хлоркаликс[4]арена 27 в сухом ДМФА добавляют 0,29 г (12,2 ммоль) гидрида натрия. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестают выделяться, добавляют 1,9 мл (16,3 ммоль) йодистого бутила. Смесь перемешивают при температуре кипения 24 часа. Затем полученную смесь подкисляют небольшим количеством 0,5 н соляной кислоты. Затем добавляют 25 мл хлороформа и дистиллированную воду (3*50 мл). Органический слой отделяют, упаривают, кристаллизуют из этанола, отфильтровывают, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое белое вещество.

Выход 0,88 г (56%). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.65 (8H, с, 2*4ArH), 4.36 (4H, д, J=13.5, 1*4ArCH₂), 3.84 (8H, т, J=2,0, 4ArOCH₂-), 3.08 (4H, д, J=13.5, 1*4ArCH₂), 1.89...1.80 (8H, м, 2*4CH₂ Bu), 1.45...1.39 (8H, м, 2*4CH₂ Bu), 0.98 (12H, т, J=7.4, 4CH₃ Bu).

Общая методика получения каликсаренов 5 и 6.

К суспензии 1,01 г (1,8 ммоль) хлоркаликс[4]арена 27 в сухом ацетонитриле добавляют 1,23 г (8,9 ммоль) карбоната калия. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестают выделяться, добавляют 1,2 мл (8,9 ммоль) этилхлорацетата и 1,48 г (8,9 ммоль) йодида натрия. Смесь перемешивают при температуре кипения 72 часа. Неорганику отфильтровывают. Фильтрат упаривают. Соединения 5 и 6 разделяют дробной

кристаллизацией из этанола, отфильтровывают и сушат. Полученные продукты представляет собой твердые вещества светло-желтого цвета.

5,11,17,23-тетра(хлор)(этоксикарбонил-метокси)каликс[4]арен (конус) (5)

Выход 0,47 г (29%). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.68 (8H, с, $2 \cdot 4\text{ArH}$), 4.84 (4H, д, $J=13.8$, $1 \cdot 4\text{ArCH}_2$), 4.66 (8H, с, 4ArOCH_2), 4.20 (8H, к, $J=6.4$, $4\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 3.16 (4H, д, $J=13.8$, $1 \cdot 4\text{ArCH}_2$), 1.28 (12H, т, $J=7.1$, $4\text{-OCH}_2\text{CH}_3$).

5,11,17,23-тетра(хлор)(этоксикарбонил-метокси)каликс[4]арен (частичный конус) (6)

Выход 1,03 г (63%). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.53 (2H, с, $2 \cdot 1\text{ArH}$), 7.13 (2H, д, $J=2.5$, $2 \cdot 1\text{ArH}$), 7.07 (2H, с, $2 \cdot 1\text{ArH}$), 6.30 (2H, д, $J=2.4$, $2 \cdot 1\text{ArH}$), 4.47 (2H, д, $J=12.9$, $2 \cdot 1\text{ArCH}_2$), 4.44 (4H, с, $2 \cdot 2\text{ArOCH}_2$), 4.41 (2H, к, $J=7.1$, $2 \cdot 1\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.32 (4H, к, $J=7.4$, $2 \cdot 2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.27 (2H, д, $J=15.6$, $2 \cdot 1\text{ArCH}_2$), 4.06 (2H, к, $J=7.2$, $2 \cdot 1\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.02 (2H, с, $2 \cdot 1\text{ArOCH}_2$), 3.87 (2H, д, $J=12.9$, $2 \cdot 1\text{ArCH}_2$), 3.68 (2H, с, $2 \cdot 1\text{ArOCH}_2$), 3.12 (2H, д, $J=14.2$, $2 \cdot 1\text{ArCH}_2$), 1.45 (3H, т, $J=7.1$, $3 \cdot 1\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 1.36 (6H, т, $J=7.1$, $3 \cdot 2\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 1.22 (3H, т, $J=7.1$, $3 \cdot 1\text{-OCH}_2\text{CH}_3$).

5,11,17,23-тетра(хлор)(карбокси-метокси)каликс[4]арен (8)

К раствору 0,180 г (4,5 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл дистиллированной воды добавляют 12 мл ТГФ и 0,709 г (0,9 ммоль) каликсарена 20. Смесь перемешивают до растворения каликс[4]арена. Затем медленно, постоянно соблюдая $\text{pH}=8,5$, при

необходимости подкисляя соляной кислотой, прикапывают 16,8 мл (7,6 ммоль) гипохлорита натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 час. После этого полученный раствор подкисляют небольшим количеством 0,5 н соляной кислоты до $\text{pH}=2-3$. Затем добавляют 25 мл хлороформа и дистиллированную воду ($3 \cdot 50$ мл). Органический слой отделяют, упаривают, кристаллизуют из этанола, отфильтровывают, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое белое вещество.

Выход 0,46 г (63%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, δ , м.д., КССВ (J), Гц): 12.23 (4H, с, 4OH), 6.89...6.63 (8H, м, $2 \cdot 4\text{ArH}$), 4.90 (4H, д, $J=13.2$, $1 \cdot 4\text{ArCH}_2$), 4.63 (8H, с, 4ArOCH_2), 3.22 (4H, д, $J=13.1$, $1 \cdot 4\text{ArCH}_2$).

Библиографический список

1. Kumar S., Chawla H.M, Varadarajan R. *Tetrahedron Lett.*, 2002, **vol. 43**, p. 703
2. Hapiot F., Lyskawa J., Bricout H., Tilloy S., Monflier E. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2004, Vol. 346, p. 83
3. Gunji A., Takahashi K. *Synth. Commun.*, 1998, **vol. 28**, p. 3933
4. Carroll L.T., Hill P.A., Ngo C.Q., Klatt K.P., Fantini J.L. *Tetrahedron*, 2013, **vol.69**, p. 5002
5. Peles-Lemli B., Peles-Lemli J., Bitter I., Kollár L., Nagy G., Kunsági-Máté S. *J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem.* 2007, vol. 59, p. 251